

Année 1961

36

THESE
pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Jerzy SZEPETOWSKI

né le 23 Janvier 1929 à VARSOVIE

(Pologne)

Interne de Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE LA MALADIE D'EHLERS-DANLOS

Président : Mr Julien MARIE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Jerzy SZEPEŃTOWSKI

né le 23 Janvier 1929 à VARSOVIE

(Pologne)

Interne de Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE LA MALADIE D'EHLERS-DANLOS

Président : Mr Julien MARIE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0008

MM. Aubin A., Bénard H., Builliard H., Cadenat F., Chabrol E., Champy C.,
Debré R., Gastinel P., Guillain G., Halphen E., Hazard R., Heuyer G.,
Lantuejoul P., Laroche G., Lévy-Solal E., Lian C., Loeper M., Marion G.
Mathieu P., Mocquot P., Mondor H., Monod R., Moreau R., Olivier E.,
Pasteur-Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet C., Strohl A., Tanon L.

DOYENLéon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEURJean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Delmas A.
Anatomie pathologique.....	Delarue J.
ANESTHÉSIOLOGIE	Baumann J.
Biochimie Médicale	Jayle M.F.
" " (Prof. à titre personnel).....	Ettori J.
" " (Prof. à titre personnel).....	Schapira G.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports.....	Chailley- Bert P.
Biologie Médicale	Fauvert R.
" " (Prof. à titre personnel)	Bourlière F.
Cancérologie Médicale et Sociale	Bernard J.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	Redon H.
Clinique cardiologique (Broussais).....	Mouquin M.
(Beaujon.....)	Sicard A.
(Cochin.....)	
(Hôtel-Dieu.....)	Patel J.
Cliniques Chirurgicales (Pitié.....)	Cordier G.
(Saint-Antoine.....)	Gosset J.
(Salpêtrière.....)	Moulonguet P.
(Tenon	Lortat-Jacob J.L.
Clinique de Chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades).....	Fèvre M.
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	Merle d'Aubigné
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire.....	Gaudart d'Allaines F.
Clinique de chirurgie Pleuro-pulmonaire (Laënnec)...	Mathey J.
Clinique endocrinologique (Pitié).....	Decourt J.
Clinique de Génétique Médicale (Enfants Malades)....	Lamy M.
Clinique gynécologique (Broca).....	Funck-Brentano P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..... (Saint-Louis)	Degos R.
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades).	Cathala J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard).	Mollaret P.
Clinique des maladies mentales et de l'Encéphale (Sainte-Anne).....	Delay J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	Hamburger J.
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	Marchal G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière). N	



Cliniques Médicales	(Boucicaut.....	Lenégre J.
	(Broussais.....	Soulié P.
	(Cochin.....	Justin-Besançon L.
	(Cochin.....	Brouet G.
	(Hotel-Dieu.....	Bariety M.
	(Pitié.....	Dreyfus G.
	(Saint-Antoine.....	Kourilsky R.
Clinique médicale d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie (Bichat).....		Debray C.
Clinique Médicale propédeutique (Broussais).....		Gennes L. de
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu).....		Derot M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		David M.
Clinique neurologique (Salpêtrière).....		Garcin R.
Clinique obstétricales (Baudelocque).....		Lacomme M.
" " (Foch.....		Merger R.
Clinique Ostétricales et gynécologique		
(Port-Royal)		Varangot J.
Clinique ophtalmologique (Hotel-Dieu).....		Renard G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ...		Aubry M.
Clinique de Pédiatrie et Puériculture (St Vincent de Paul).....		Lelong M.
Clinique de Pédiatrie sociale (Enfants Malades).....		Marie J.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec).....		Bernard E.
Clinique Psychiatrique infantile (Salpêtrière).....		Michaux L.
Clinique de Rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		Coste F.
Clinique Stomatologique (Pitié).....		Dechaume M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....		N
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		Lemaire A.
Clinique urologique (Cochin).....		N
Embryologie.....		Giroud A.
" (Prof. à titre personnel).....		Tuchmann-Duplessis H.
Histoire de la Médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		Séze S. de
Histologie.....		Verne J.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)		Turpin R.
Hygiène et Médecine préventive.....		Jannon P.
" " " (Prof. à titre personnel)		Deparis M.
Médecine du travail.....		Desoille H.
Médecine Légale.....		Piedelièvre R.
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....		Fasquelle R.
Parasitologie.....		Gailliard H.
" (Prof. à titre personnel).....		Brumpt L.C.
Pathologie chirurgicale.....		Couvelaire R.
" " (Prof. à titre personnel).....		Laurence G.
Pathologie exotique.....		Lavier G.
Pathologie expérimentale et comparée.....		Merklen F.P.
Pathologie médicale.....		Milliez P.
Pathologie respiratoire.....		Turiaf F.
Pathologie et thérapeutique générales.....		Boudin G.
Pharmacologie.....		Cheymol J.
" (Prof. à titre personnel).....		Levy (Melle J.)
Physiologie.....		Binet L.
" (Prof. à titre personnel).....		Bargeton D.
" " " ".....		Parrot J.
Physiologie et pathologie obstétricales		Lepage F.
Physique médicale.....		Dognon A.
" " (Prof. à titre personnel).....		Djournio A.

Radiologie Médicale.....Desgrez H.
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale..Léger L.
Thérapeutique.....Conte M.

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM

Anatomie.....	(Cabrol C. Couinaud C. Olivier G. Gauthier-Villars Melle pr. sans ch.
Anatomie Pathologique.....	(Bussem F. Gouygou Ch. Orcel L. Paillas J.
Anesthésiologie	(Vourc'h G. Barbier P.
Bactériologie.....	(Christol D. Tournier P.
Biochimie Médicale.....	(Desgrez P. pr. s. CH. Polonoski J. m. Conf.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.....	Plas F. (Denoix P.
Carcinologie.....	(Mathé G. Duperrat B.
Dermato-syphiligraphie.....	Ledoux-Lebard G.
Electro-radiologie.....	(Bilski-Pasquier G.
Hématologie.....	(Dausset J.
Histologie.....	(Coujard R. pr. s. ch. Marois M. Racadot J.
Hydrologie.....	Cornet A. (Boyer J. pr. s. ch.
Hygiène.....	(Corre-Hurst Mme L. Bastin R.
Maladies infectieuses.....	(Dupont V.
Médecine légale.....	(Derobert L. Hadengue A. Fournier E. Gueniot M.
Médecine du travail.....	Albahary C. Ihermitte F.
Neurologie.....	(Granjon A. Hervet E. Le Lorier E. Morin P.
Obstétrique.....	(Musset R. Robey M. Thoyer-Rozat J.
Ophtalmologie.....	(Bregeat P. Saraux H.
Orthopédie.....	(Judet R. Ramadier J.

Oto-Rhino-Laryngologie.....	Debain J.
Parasitologie.....	Chabaud A.
	(Barcat J.
	(Binet J.P.
	(Cauchoix J.
Pathologie Chirurgicale.....	(Chatelin C.L.
	(Dubost Ch.
	(Dubost Cl.
	(Faurel J.
	(Flabeau F.
	(Germain A.
	(Loygue J.
	(Mercadier
	(Perrotin J.
	(Robert H.
	(Thomeret G.
Pathologie exotique.....	Schnieder J.
	(Crosnier J.
	(Hartmann L.
Pathologie expérimentale.....	(Loeper J.
	(Maurice J.
	(Richet G.
	(Aussannaire M.
	(Bour H.
	(Bouvier J.
	(Bouvrain Y.
	(Bricaire H.
	(Brissaus H.
	(Brocard H.
	(Buge A.
	(Castaigne P. m. c.
	(Catinat J.
	(Contamin F.
Pathologie médicale.....	(Coury C.
	(Frezal J.
	(Housset E.
	(Laroche Cl.
	(Lesobre C.
	(Macrez C.
	(Nick J.
	(Péquignot P. m. c.
	(Royer P.
	(Wolffromm R.
	(Joseph R.
Pédiatrie-Puériculture.....	(Mande R.
	(Mozziconnacci P.
	(Polonovski C.
	(Rossier A.
	(Boissier J.
Pharmacologie.....	(Lechat P.
Physiologie.....	Dejours P.
	(Gougerot L. M. Conf.
	(pr. s. ch.

Physique Médicale.....	Kellershohn
Pneumo-Phtisiologie.....	Kreis B.
Psychiatrie.....	Pichot P.
Psychiatrie infantile.....	Duché D.
Rhumatologie.....	Delbarre P.
	(Cernéa P.
	(Chaput Mme A. m. C. Ag.
Stomatologie.....	(Grellet M.
	(
Thérapeutique.....	(Chassagne P.
	(Lamotte M.
	(
Urologie.....	Quenu L.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRES ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie.....	MM Debeyre (Aboulker P. (Ameline A. pr. s. ch. (Huguier J.
Clinique chirurgicale.....	(Olivier C. (Padovani P. (Poilleux F. (Roux M. (Verne J.M.
	(Domart A.
Clinique médicale.....	(Perrault M. (Rambert P. (Thieffry S.
	(Grasset J.
Clinique obstétricale	(Mayer M. (Ravina J.
	(Desvignes P.
Clinique ophtalmologique.....	(Offret G.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	Maduro R.
Clinique pédiatrique et puériculture.....	Laplane R.
Clinique psychiatrique.....	Baruk H.
Clinique urologique	Kuss R.
Médecine légale.....	Gaultier

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES	
Bactériologie.....	Hauduroy P. pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	Rudler J. pr. ag. s.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE
Boltanski E.
Launay C.

Secrétaire général de la Faculté.....	M. Lena J.
Secrétaires.....	Mme Beurland, Melle Chantreuil G., Mme Roche L.
Conservateur en chef.....	Mr le Docteur Hahn A.
Conservateur.....	Melle Dumaitre R.

Bibliothécaires.....(Mmes Contet J., Forget F.
(Melles Laurent H., Le Noir G.
Quiévraux E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Médecin de l'hôpital des Enfants Malades
Professeur à la Clinique de Pédiatrie Sociale
Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse et qui m'en a inspiré le sujet

A Monsieur Le Professeur GILBERT DREMFUS

Médecin de l'hôpital de la Pitié

Professeur de Clinique Médicale

Commandeur de la Légion d'Honneur

La bienveillance qu'il m'a
toujours témoignée l'aidera
à considérer sans trop de
sévérité cet essai de derma-
tologie pédiatrique.

A mes Maîtres au cours de mon Internat et de mon Externat

Monsieur le Pr H. MONDOR

Monsieur le Pr Gilbert DREYFUS

Monsieur le Pr J. HAGUENAU

Monsieur le Dr R.A. SCHWOB

Monsieur le Pr J. MARIE

Monsieur le Pr G. BOUDIN

Monsieur le Dr R. CLAISSE

Monsieur le Dr J. CAROLI

Monsieur le Pr Ag. R. MANDE

Monsieur le Dr Ph. S ERINGE

en témoignage de ma profonde gratitude

A Monsieur le Pr L. LEGER

A Messieurs le Drs Ch BACH Médecin des Hopitaux

J. BARBIZET Médecin des Hopitaux

A. HERRAULT Médecin des Hopitaux

A. PARAF Médecin des Hopitaux

A. HENNEQUET Assistant des Hopitaux

J. SEBAOUN Assaistant des Hopitaux

M. ZARA Assistant des Hopitaux

avec tous mes remerciements pour
les nombreux conseils qu'ils m'ont
prodigués.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A qui je dois tout

A ma Femme

A tous les Miens

INTRODUCTION

Nous nous proposons, avec l'aide de deux observations certaines de la maladie d'Ehlers-Danlos observées dans les services de nos Maîtres, le Pr J. MARIE et le Dr Ph. SERINGE, d'attirer l'attention sur cette affection réputée, à tort, rare et dont le cadre purement dermatologique, semble actuellement largement dépassé - La notion de rareté paraissait aussi classique que certaine.

En effet depuis la description de la maladie par

Ehlers 1899

et Danlos 1908

dans un premier stade, les observations sont peu nombreuses et MIGET dans sa thèse n'en cite que six, mais secondairement, surtout depuis le travail de Tobias (1934 aux Etats-Unis) les cas publiés se comptent par dizaines : ainsi nous avons pu réunir environ 140 cas jusqu'en 1958 et ceci ne comprend que les malades vus, sans tenir compte des cas familiaux très nombreux, dûs au caractère héréditaire de l'affection

Quant aux formes frustes, elles semblent fort nombreuses, détectées lorsque survenant dans des familles présentant des cas typiques de maladie d'Ehlers-Danlos, passant souvent inaperçues lorsque sporadiques. Nous y reviendrons

- La 2ème notion actuellement en pleine évolution est celle de la signification générale de la maladie d'Ehlers-Danlos

L'étape dermatologique de la "cutis hyperélastica" ne fut pas bien longue, très rapidement on s'est aperçu de l'hyperlaxité ligamentaire de la tendance aux hématomes, aux cicatrices disgracieuses.

Le mésenchyme fut rapidement retenu comme responsable de tous ces désordres et avec Mac Kusick, la maladie d'Ehlers-Danlos prit place dans le vaste ensemble des maladies du tissu conjonctif.

Des travaux encore plus récents semblent indiquer la possibilité d'un défaut enzymatique. Cette étape biochimique permettra peut-être des applications thérapeutiques intéressantes; nos moyens étant jusqu'ici fort limités.

- Nous envisagerons successivement :

- un rappel historique
- le rapport clinique de nos deux observations personnelles
- l'aspect clinique de la maladie d'Ehlers-Danlos tel qu'il ressort de l'étude des observations publiées jusqu'ici.
- l'anatomie pathologique
- la pathogénie
- l'hérédité
- et les quelques possibilités thérapeutiques actuelles

HISTORIQUE

3 grandes périodes peuvent être distinguées :

Une première purement dermatologique
une deuxième au cours de laquelle la description du syndrome fut complétée
une troisième récente, la tendance moderne étant d'intégrer la

maladie d'Ehlers-Danlos dans le cadre des affections du mésenchyme et d'essayer d'en trouver une étiologie enzymatique éventuelle

- La lère observation médicale de cutis hyperelastica fut rapportée par le chirurgien hollandais Job Van Meekeren en 1682 ?

Le texte s'accompagne d'une gravure fort explicite, montrant l'hyperélasticité de la peau du thorax de cet Espagnol de 23 ans
Fait important : seul le côté droit est hyperextensible.

Nous y reviendrons

- Les travaux suivants sont ceux :

d'Alibert 1830 (observation contestable)

de Mekrin 1836 (cas bien plus parlant)

qui eux aussi ne s'occupent que du problème dermatologique et décrivent d'ailleurs leurs malades comme " cutis laxa ".

Il est difficile de trancher aujourd'hui.

Quoiqu'il en soit avant que les médecins ne s'y intéressent, le public connaissait bien les exhibitionnistes de foire, les hommes-caoutchouc des cirques.

- C'est en 1882 que Bazin essaye de séparer les deux syndromes jusqu'ici confondus

cutis laxa

cutis hyperelastica

mais faute d'une définition complète et valable, le problème reste encore 20 ans, en suspens.

- Et pourtant le mouvement se précipite :

Kopp décrit en 1888 2 cas chez le père et le fils, mettant en évidence la notion d'hérédité

Tchnernogobow à Moscou (1891) à la faveur de deux observa-

tions familiales décrit tous les signes de la maladie et note son caractère héréditaire. En effet, le fils épileptique de 17 ans présentait la cutis hyperelastica

les cicatrices dans tous les sens

sa mère de 50 ans, des tumeurs molluscoïdes qui cicatrisaient mal.

- Parallèlement à ces études cliniques, les histologistes essayent de caractériser la cutis hyperelastica. C'est l'époque des travaux de :

WILLIAMS

UNNA

du MESNIL

- Peu de temps avant les travaux d'Ehlers, nous parviennent les premiers documents photographiques dûs à Gould et Pyle (1897) concernant des "acteurs" s'exhibant à Budapest.

- l'étape suivante, une des plus importantes dans la connaissance de la maladie est due à Ehlers qui présente en 1899 durant la Société Danoise de Dermatologie le premier travail d'ensemble sur la cutis hyperelastica, signalent :

"l'extrême laxité de la peau, des articulations, si importante, puisqu'elle permet une subluxation du genou, des lésions cicatricielles, nombreuses, diffuses et variées

Il insiste sur la tendance hémorragique du sujet non hémophile"

Mais il n'y a pas d'étude histologique, lacune que les travaux français vont rapidement combler.

- En 1906, en effet, Hallopeau et Mace de Lepinay publient à la Société Française de Dermatologie "un cas de xanthome

tubéreux et de tumeurs juvéniles offrant les caractères de xanthome diabétique" en tous points comparables au cas d'Ehlers.

- En 1907 Cohen à son tour présente une étude détaillée au Congrès de la Société Allemande de Dermatologie.

- Le 6 février 1908 Danlos reprend le malade d'Hallopeau, fait la synthèse de la maladie en insistant sur :

"l'état spécial de la peau, d'une minceur anormale, d'une élasticité extraordinaire, domine la situation et constitue avec la vulnérabilité excessive, la caractéristique de l'état morbide".

C'est ainsi que Danlos définissait cette nouvelle dystrophie cutanée.

- Les publications vont dès lors se succéder, mais elles seront fort peu nombreuses jusqu'en 1935 et uniquement européennes

1921 HUDELO, BOULANGER, PILLET, CAILLIAU

à la Société Française de Dermatologie

1925 GILBERT, VILLARET, GRELLOTY, BOISVEL

rapportent une forme incomplète.

1931 FISCHER

1932 KEINIG

1932 SCHULMANN et LEVY-COBLETTZ proposent la dénomination de maladie d'Ehlers-Danlos, adoptée dès lors dans toute la littérature mondiale

- Dès 1933, les observations se multiplient tant en France qu'à l'étranger, aux Etats-Unis en particulier, où l'attention est attirée sur cette affection par le travail de Tobias (1934)

En France, il faut citer :

1933 MARGAROT et collaborateurs.

1933 SEZARY, AZERAD et MIGET insistent sur le caractère familial et l'existence d'autres malformations : cardiaques, dentaires, ostéo-articulaires.

1933 La thèse de MIGET fait le point du problème à cette époque.

Le nombre des malades publiés augmente rapidement :

SEZARY et HOROWITZ en 1935

Gilbert DREYFUS, VEILL et collaborateurs en 1936

montrent les localisations muqueuses du syndrome d'Ehlers-Danlos

Robert DEBRE, J. MARIE, Ph. SERINGE en 1937

présentent un cas intermédiaire : une cutis laxa avec dystrophies osseuses.

La même année J. CATHALA reprend le problème cutis laxa, syndrome d'Ehlers-Danlos

Enfin TOURAINE a consacré de nombreux travaux à l'élasticité cutanée

Des études d'ensemble doivent être rappelées : les thèses de :

JAKUBOWSKI

METENIER

Mademoiselle LIENHART

REY

GILLY

GOISGUEN

À l'étranger les travaux principaux sont ceux de :

JOHNSON et FALLIS (1949) qui étudient particulièrement le problème génétique

DAMMERMANN (1955) qui s'intéresse à la chirurgie de la

maladie d'Ehlers-Danlos.

JANSEN (1955) dont les recherches génétiques et surtout histologiques, apportent également des données intéressantes concernant la pathogénie du syndrome.

Mac KUSICK (1956) dont l'ouvrage sur les affections du tissu conjonctif fait la synthèse de tous les travaux antérieurs parus sur la maladie d'Ehlers-Danlos

Enfin l'ère biochimique s'ouvre avec les expériences de BANGA et BALO et leur confirmation clinique par HALL et SAXL
L'intérêt théorique de ces dernières recherches est grand, mais elles demandent encore à être confirmées.

Observation n° 1

L'enfant B..... Marie-France, âgée de 10 ans 1/2 est envoyée au Dr Ph. Seringe pour bilan des lésions cutanées et de sa petite taille

Antécédents personnels :

- L'enfant est née à 7 mois 1/2, pesait 1,500 Kg, a crié immédiatement, a été nourrie au sein pendant six semaines puis au lait Guigoz pendant 7 mois.

Son développement moteur a été nettement retardé par une luxation congénitale bilatérale de la hanche. Le côté droit a été traité par immobilisation, le côté gauche a nécessité une intervention sanglante qui fut pratiquée à l'âge de 3 ans.

- Parmi les maladies contagieuses on ne relève qu'une rougeole et une varicelle

- L'enfant a été vaccinée :

vaccin anti-variolique

D.T.-Polio

La cuti- réaction est négative.

Les antécédents familiaux n'apportent aucun élément intéressant

Le père a 39 ans, il est bien portant, il mesure 1,78 m et pèse 82 Kg

La mère a 38 ans, elle est bien portante, elle mesure 1,70m. et pèse 62 Kg.

Un frère âgé de 5 ans mesurait 1,17m et pesait 20 Kg.

Tous sont normaux. On ne note en particulier aucune lésion cutanée ni aucune hyperlaxité ligamentaire.

L'interrogatoire des parents concernant leur familles respectives est négatif : personne ne présente d'affection similaire, à celle de leur fille.

Histoire de la maladie :

- Depuis l'âge de 3 ans 1/2 (âge de la première marche), chaque chute entraînait des ecchymoses anormalement faciles, nombreuses et se résorbant difficilement (3 semaines et plus). De nombreux médecins furent consultés, la crase sanguine explorée sans qu'aucun trouble ait pu être mis en évidence. D'ailleurs l'enfant a subi entre temps de nombreuses interventions (hernie, végétations) sans aucun ennui.

- Au mois de Décembre 1959 chute sur le genou gauche à l'origine de trois petites plaies. 48 heures après cet accident la jambe gauche est violacée, les ecchymoses s'étendent à la cuisse, prédominant sur sa face postérieure. Un cliché du membre inférieur pratiqué devant l'importance et la diffusion de l'hématome s'avère normal. Les ecchymoses ne se résorbent qu'au bout de 15 jours.

A l'examen

déjà orienté par l'histoire clinique nous ne pouvons que constater l'existence des signes essentiels de la maladie d'Ehlers-Danlos

- la peau au repos est normale mais elle est hyperextensible à l'étirement surtout au niveau des zones d'élection : face postérieure du coude, face antérieure du genou. Elle revient rapidement à sa position primitive dès qu'on la relâche, il s'agit d'une cutis hyperelastica

- des cicatrices atrophiques dont 2 au niveau du front et des

tumeurs pseudo-molluscoïdes au niveau des genoux complètent la symptomatologie cutanée

- L'hyperlaxité ligamentaire est manifeste : la grand écart est facile ; elle prédomine surtout à la main : on peut toucher dans l'hypertextension forcée du pouce, la face externe de l'avant-bras. Par ailleurs les autres doigts de la main peuvent être étendus jusqu'à l'angle droit

- Par ailleurs, l'enfant est plutôt petite 1,34m et 30 Kg, (ce qui contraste avec la stature des autres membres de la famille) Ses hanches sont étroites et son thorax large, le cou n'est pas palmé, mais élargi à sa base, triangulaire. Ce retard staturo-pondéral inquiétant la famille, un bilan est pratiqué dans le service, y compris un sexe chromatinien (féminin)

D'ailleurs la puberté est proche : il existe une discrète pilosité pubienne et vulvaire, celle-ci est plus abondante au niveau des aisselles.

Par ailleurs l'examen viscéral est normal

L'examen oculaire complet l'est également : on ne retrouve aucun des signes décrits dans la maladie d'Ehlers-Danlos

- Nous avons enfin pratiqué un bilan radiologique des hanches à droite le résultat est parfait,

à gauche par contre le col fémoral présente une nette rotation interne

Au total observation typique de maladie d'Ehlers-Danlos associée à une luxation bilatérale de hanche.

Observation n° 2

L'enfant D..... Didier, âgé de 2 ans 1/2 est adressé le 12 novembre 1960 au Professeur J. Marie pour :

une hypotonie généralisée

et une déformation de la colonne vertébrale

Antécédents personnels

- L'enfant est né après une grossesse normale, pesait 2 Kg, a crié tout de suite. Il a été élevé au lait Nestlé
Aucune précision ne peut être obtenue quant à l'âge

du premier sourire

du contrôle de la tête

de la position assise

de la marche

- Il aurait eu dans ses antécédents pathologiques une bronchite à 5 mois

une oedème pulmonaire à 8 mois, avec "paralysie ?? des membres inférieurs"

- En décembre 1959 découverte d'un souffle systolique qui fait évoquer une communication inter-ventriculaire
L'électro-cardiogramme était normal à cette époque.

- C'est en même temps que la mère note la déformation du dos de l'enfant, traitée depuis lors par calcium et vitaminothérapie.

- Aucune vaccination n'a été pratiquée jusqu'ici

Antécédents familiaux

Le père a 42 ans, il est bien portant

La mère a 36 ans elle est bien portante

L'enfant a trois frères de 14, 12 et 8 ans

deux soeurs de 6 ans et 9 mois

tous sont bien portants, mais nous n'avons pu les voir. Didier est le 5ème enfant.

L'examen clinique :

de l'enfant qui pèse 10, 650 Kg pour une taille de 82,5 cm est évocateur dès l'inspection. Il existe en effet de :

- Nombreuses cicatrices du front surtout, blanchâtres ou rosées, légèrement surélevées, indurées, presque chéloïdiennes
Sont atteints également

le coude droit

le genou gauche, ici les cicatrices sont arrondies, violacées, pseudo-molluscoïdes

- une ecchymose est notée au niveau de la joue gauche

- la déformation rachidienne qui a motivé l'hospitalisation de l'enfant est également visible à double rayon, convexité droite en haut (région dorsale basse), convexité gauche dans

la région lombaire associée à une cyphose nette avec saillie des épineuses sous la peau.

C'est la mobilisation de la peau et des articulations qui donne la clé du diagnostic

- l'hyperélasticité de la peau en est l'élément essentiel elle se laisse facilement attirer de façon anormale et exagérée, mais revient rapidement à sa position première.

Tous les caractères prédominent aux régions habituelles.

- L'hypotonie est non moins manifeste, diffuse, associée à une hyperlaxité ligamentaire, si bien que les mouvements des différents segments des membres sont nettement exagérés

comme en témoignent :

- le ballottement exagéré du pied
- les mouvements de flexion-extension des orteils
- la flexion dorsale extrême du pied, que l'on peut presque amener au contact du tibia
- la flexion exagérée de la jambe sur la cuisse, de la cuisse sur le bassin, il en est de même des mouvements de rotation.

Tous ces éléments sont retrouvés au membre supérieur.

- L'examen viscéral, s'il ne montre aucun retard psycho-moteur (l'enfant parle et marche malgré l'hypotonie), s'il retrouve tous les réflexes, s'il ne met en évidence aucune paralysie ni trouble sensitif, s'il affirme l'intégrité pulmonaire et des viscères abdominaux, cet examen, et plus particulièrement l'auscultation du coeur met en évidence un souffle systolique intense, holosystolique, entendu dans toute l'aire précordiale, irradiant dans l'aisselle, dans le dos, mais maximum à la pointe. La tension artérielle est à 12-8, les fémorales perçues. La radiographie du thorax ne montre pas de grosse oreillette gauche, mais une légère saillie de l'arc inférieur gauche. L'électro-cardiogramme est normal

S'agirait-il d'une insuffisance mitrale congénitale, analogue à celle dont on a fait la preuve par angiocardio-graphie gauche, dans la maladie de Marfan ? (Dr Corone)

Examens complémentaires : Ont été pratiqués :

- Numération globulaire-formule sanguine

Globules rouges . . . 4 620 000

Globules blancs . . . 5 400

Hémoglobine	69%
Polynucléaires neutrophiles	35%
Lymphocytes	37%
Grands lymphocytes	23%
Monocytes	5%

Plaquettes : 185 000

- Vitesse de sédimentation : 12 (1ère heure)
26 (2ème heure)
- Cholestérol 1,53 pour 1000
- Le dosage des aldolases pratiqué s'est avéré normal.
Créatinurie et créatininurie le furent également.
- L'électromyogramme n'a pas montré de modifications pathologiques.
- Fond d'oeil normal. L'examen oculaire complet (Dr Braun-Vallon) ne montre aucun signe ophtalmologique rencontré dans la maladie d'Ehlers-Danlos
- L'examen radioscopique après ingestion de baryte n'a pas mis en évidence de grosse oreillette gauche
- Enfin le transit oesophagien est normal.
- Le tracé électroencéphalographique l'est également.
- L'électrophorèse et l'acido-urée sont normales

Ici encore, maladie d'Ehlers-Danlos certaine.

Un point intéressant et rare : la malformation cardiaque associée probablement congénitale ; mais nous en reparlerons.

CLINIQUE

La description clinique de la maladie d'Ehlers-Danlos n'a pas beaucoup changé depuis un demi-siècle ; certes des précisions sont venues compléter la triade caractéristique, de nouvelles associations ont été mises en évidence, il n'en est pas moins vrai que le syndrome est toujours défini par la réunion

d'une hyperélasticité cutanée

d'une hyperélasticité ligamentaire et articulaire

d'une fragilité de la peau et des vaisseaux cutanés

1 - L'Hyperélasticité cutanée

a été la première à attirer l'attention sur l'affection. C'est elle qui en fit au départ une affection purement dermatologique. Elle fut à l'origine de la confusion avec "la cutis laxa" et donna même son nom au syndrome -cutis hyperélastica- avant que Schulmann et Lévy-Coblentz ne proposent celui de maladie d'Ehlers-Danlos

- Au repos la peau des malades en dehors des cicatrices, apparaît normale au toucher elle est douce, comparable à une peau de chamois mouillée, ailleurs elle est sèche comme du velours. On l'a opposée à la peau de la sclérodermie (FREEMAN). Elle est fine surtout au niveau des coudes et des genoux, parfois pigmentée, ou ailleurs blanchâtre ; on est frappé par l'absence de panicule adipeux

- C'est la mobilisation qui met en évidence la caractère majeur de cette peau : son hyperélasticité ; celle-ci est généralisée. On ne connaît que deux exceptions à cette règle : les observations de VAN MEEKEREN (mais elle est

bien ancienne) et celle de DUBOIS (mais elle est bien sommaire). Les admettre c'est poser le problème des formes localisées de l'affection difficilement concevables dans une maladie touchant tout le tissu élastique.

Généralisée, l'hyperélasticité est variable et inégle. Revenant parfaitement à la position première, avec parfois un claquement perceptible (JADASSOHN), indolore (DAMMERMANN ~~NOTE~~ cependant une sensibilité indiscutable chez son malade de 16 ans) elle prédomine dans les régions où l'élasticité est naturellement plus grande plus nette lorsque recherchée perpendiculairement à la direction des plis normaux (DUHRING), elle peut atteindre 15 à 20 cm comme dans l'observation de WEISS, ou être enroulée une fois et demi autour du doigt (EHLERS)

MEKRIN décrivait déjà l'importance de cette hyperélasticité : son malade portait à la bouche la peau de son épaule.

Dans le cas de GILBERT, VILLARET, GRELOTY, l'étirement de la peau de la face postérieure du coude atteignait 7 cm.

Dans nos deux observations c'est également au coude et au genou que l'hyperélasticité était la plus manifeste, bien que plus modeste que dans les observations mentionnées ci-dessus.

A cette peau hyperextensible mais jamais lâche il faut associer les localisations muqueuses de la maladie décrites d'abord par Gilbert DREYFUS puis par Melle LIENHART Nous n'avons pas retrouvé l'hyperélasticité des muqueuses

de la cavité buccale chez nos deux malades.

2 - La fragilité de la peau

et de ses vaisseaux est le deuxième trait essentiel de la maladie. C'est elle qui attire souvent l'attention chez les enfants, dès l'âge des premiers pas : le moindre choc, la moindre chute laissent des ecchymoses importantes et des plaies longues à cicatriser.

- Cette vulnérabilité de la peau est telle que des traumatismes minimes peuvent être à l'origine d'hématomes importants, manifestement disproportionnés d'avec l'importance du choc causal. Il en est ainsi dans l'une de nos observations : devant des hématomes étendus à tout le membre inférieur, une affection hématologique est soupçonnée et un bilan de la coagulation pratiqué. Il est même des observations dans lesquelles des chaussures trop étroites suffisaient à provoquer des ecchymoses disproportionnées. de plus la lenteur de la résorption est caractéristique et impressionnante, pouvant se prolonger pendant plusieurs semaines. Ces hématomes peuvent se calcifier, rendant possible le diagnostic radiologique de l'affection. A ces images radiologiques correspondent en clinique des pseudotumeurs qui pour FREEMAN seraient identiques aux tumeurs pseudomol-luscoïdes.

- Celles-ci se développent essentiellement aux points de pression : talon, genoux, coudes. Ce sont elles qui ont fait confondre l'affection à HALLOPEAU avec le xanthomatome juvénile pseudo-diabétique. D'autres tumeurs peuvent être rencontrées plus petites, sphériques, de la taille d'un petit pois,

glissant sur la peau, sans nulle gêne pour le malade. Ce sont des kystes graisseux qui eux aussi peuvent se calcifier et donner lieu à un diagnostic radiologique. Ovoïdes de 2 à 8 mm, siégeant essentiellement aux membres inférieurs plus rarement aux bras, ces opacités calcifiées sont entourées d'un liseré plus sombre, leur siège est sous la peau trop diffus pour être des phlébolithes, trop superficiels pour être confondus avec des kystes parasitaires calcifiés siégeant dans le muscle.

- Ce saignement facile de la peau dans la maladie d'Ehlers-Danlos est surtout manifeste en profondeur comme nous venons de le voir.

Le saignement de la plaie à proprement parler est en fait minime, inférieur à la normale car la rétraction de ses bords, conduit à la compression des vaisseaux cutanés (JOHNSON et FALLS) DAMMERMAN

La guérison des plaies est retardée : la faible développement de la graisse sous-cutanée constitue une base anatomique insuffisante pour la formation et la régénération des capillaires. Et en fin de compte l'épithélialisation isolée de la plaie aboutit à ces fines cicatrices brunâtres ou achromiques en papier de cigarette qui ne manquent pratiquement jamais et dont le caractère atrophique est frappant. On a pu enfin noter des télangiectasies au niveau des cicatrices.

D'autres signes cutanés muqueux ont été décrits ce sont :

des pétéchiees au cours de la grossesse

des hémorragies du post-partum

(VISSIAN, ROVISKI)

des saignements des gencives après ablation dentaire

Quant aux engelures et à l'acrocyanose notées par de nombreux auteurs (VILLARET, TOBIAS) il est difficile de préjuger s'il s'agit d'une association ou bien plutôt d'un témoin de la même anomalie, l'hyperélasticité siégeant soit dans le tissu de support autour des artérioles ou dans la paroi même des vaisseaux ce qui expliquerait les difficultés de ponction veineuse (MAC KUSICK) Personnellement nous n'en avons pas rencontré/

Quoiqu'il en soit cette fragilité cutanée, ces cicatrices disgracieuses, ces plaies qui cicatrisent difficilement en cas de moindre intervention, posent bien des problèmes difficiles au chirurgien. Nous en reparlerons.

3 - L'hyperextensibilité articulaire

est très caractéristique ; elle permet les attitudes les plus extraordinaires et il est certain que de nombreux "hommes-caoutchouc" étaient en fait atteints de maladie d'Ehlers-Danlos.

Cette laxité repose sur une mollesse anormale de la capsule articulaire et de son appareil de contention ; elle est favorisée par l'hypotonie de la musculature squelettique peut être par l'intermédiaire d'une perturbation des échanges du tissu musculaire (PITTINOS) Elle diminuerait dans une certaine mesure avec l'âge.

En général elle est présente dès la naissance, mais elle ne frappe qu'à partir de l'âge de la marche.

Ce peut être un sujet de plaisanterie, l'enfant étant capable de prouesses avec ses articulations mais c'est surtout une source de difficultés d'acquisition de la marche

de l'écriture

de l'exécution des actes complexes

Il en résulte des dislocations, des plaies et des ecchymoses tout ceci conséquences de l'instabilité articulaire

- Quand l'extension des genoux est prononcée, l'attitude peut devenir pseudotabétique
- Pour les épaules le simple geste de mettre un manteau peut suffire à provoquer une luxation que le malade est parfois capable de remettre lui-même en place (JOHNSON)
- Le pouce peut toucher le poignet et la flexion dorsale des doigts peut l'atteindre également
- Certains malades peuvent désarticuler les phalanges par traction et la remise en place se fait avec un claquement
- La luxation de la hanche est classique. Une de nos malades en avait présenté une bilatérale. Certains sujets arrivent même à les réduire eux-mêmes.
- Il est des malades qui présentent des luxations en série, à des endroits variables : ainsi RAYBAUD, GUIDONI, GOIRAN décrivent
 - une luxation bilatérale de hanche
 - une luxation récidivante de l'épaule
 - une luxation du coude

Il est enfin des sujets chez qui la laxité articulaire prédomine en des endroits peu banaux : ainsi ROCHER et ses collaborateurs ont rapporté un cas de laxité de l'articulation temporo-maxillaire et des intervertébrales

Mais l'hyperlaxité ligamentaire n'explique pas toutes les perturbations de l'appareil locomoteur. Malgré l'intégrité apparente clinique et radiologique des os et des muscles, la fréquence des malformations musculo-squelettiques associées est telle qu'elle faisait soupçonner depuis bien longtemps une participation de tout le mésenchyme . Il suffit d'énumérer la longue liste

cyphoscoliose (comme dans notre 2ème observation)

Spondylolisthésis (KOPP)

Déformations dentaires

Arachnodactylie (KATZ^o)

Les hernies sont fréquentes, parfois même ombilicales, conduisant à l'intervention (WEBER)

Des ponts osseux peuvent se former, trochantéro-acétabulaires (KATZ, STEINES) dûs peut-être à des hémorragies du fait de la mobilité augmentée

Enfin pieds plats

crampes sont d'une assez grande banalité

Et tous ces faits cliniques ont reçu une certaine confirmation les explorations chirurgicales motivées par des luxations à rechûtes, récidivantes malgré la contention externe, ont permis à certains (LEGER) de noter un système osseux médiocre (os mou) et une certaine hypoplasie de la musculature squelettique, ce qui permettrait de ranger la maladie d'Ehlers-Danlos dans le cadre des mésenchymoses

4 - Autres malformations

Elles sont fort nombreuses, très variées

et leur existence ne s'explique certainement pas par une simple coïncidence

- Oculaires

La peau autour des yeux est certes, hyperextensible mais elle n'a par ailleurs aucun caractère spécial

- l'épicanthus est fréquent
- l'éversement facile de la paupière supérieure a été noté par MEWENIER
- les sclérotiques bleues sont signalées dans de nombreuses observations (BOSSU, DURHAM, THOMAS)
- la microcornée a été vue par SCHAPER et par DURHAM
- Quant à l'ectopie du cristallin elle n'est signalée qu'une fois (THOMAS)

- Des manifestations gastro-entérologiques

ne sont pas rares

- Outre les hernies en particulier, ombilicales déjà signalées
- les hernies hiatales assez banales
- les diverticules
- les mégaorganes (oesophage, colon) MOUNIER, KUHN
- des ptoses viscérales
- les atonies gastriques ont été citées

- Les complications cardiaques et vasculaires sont rares

- 3 cas d'anévrysme disséquant de l'aorte ont été notés
- une communication interauriculaire probable (FREEMANN)
- une tétralogie de Fallot (WALLACH)
- Enfin ERMERT décrit dans une observation récente (1960) un souffle systolique sans antécédents d'endocardite rhumatismale (il n'en avait d'ailleurs pas les caractères) qu'il attribue à une fermeture incomplète des

valvules du fait des modifications du tissu conjonctif
Cette hypothèse est fort plausible, la richesse en collagène des valvules et des parties fibreuses du coeur étant une notion bien acquise

- l'observation de notre petit malade ressemble beaucoup à cette dernière ; il nous manque la confirmation angio-cardiographique

- Enfin un pneumothorax spontané

un emphysème médiastinal et sous cutané ont été décrits

EVOLUTION ET PRONOSTIC

En règle générale la maladie d'Ehlers-Danlos affection, comme nous le verrons plus loin, congénitale et héréditaire débute à la naissance et évolue pendant toute une vie.

Il faut noter cependant l'existence de formes à début tardif. JACOBS cite le cas d'un malade de 40 ans dont l'histoire clinique aurait débuté à 29 ans. Pourtant chez cet homme boxeur, l'hyperlaxité articulaire et la tendance aux hématomes ne risquait guère de passer inaperçue, et pourtant il s'agissait bien d'une forme familiale, le frère du malade présentait un syndrome d'Ehlers-Danlos et est mort après intervention du fait d'une hémorragie.

Avec le temps, outre les désordres articulaires, propres, dûs aux luxations à répétition, la peau peut présenter elle aussi des modifications :

- celle des mains et des pieds devient telle un gant ou un mocassin trop large

- tardivement il en est de même aux coudes et aux genoux, en somme d'hyperelastica la peau est devenue "laxa"

- Le pronostic, au total n'est pas trop mauvais : il est exceptionnel que les désordres articulaires empêchent une vie quasi normale, ou du moins sédentaire

il est également très rare que les problèmes de cicatrisation lors d'une intervention intercurrente, mettent la vie du malade en danger

enfin la chirurgie, outre son rôle correcteur, en ce qui concerne l'appareil locomoteur, peut, être envisagée du point de vue esthétique, nous en reparlerons

FORMES CLINIQUES

3 grands groupes peuvent être distingués

- d'une part les formes frustes, importantes dans la transmission de la maladie
- d'autre part des associations qui ne sont peut-être que des coïncidences, ou du moins entre lesquelles, vu l'état actuel de nos connaissances, il n'existe aucun lien bien évident
- Enfin il est tout un ensemble d'affections présentant un air de parenté certain avec le syndrome d'Ehlers-Danlos, touchant tantôt le tissu conjonctif, ailleurs de façon plus générale, le mésoderme parfois enfin, une atteinte méso et ectodermique peut donner l'impression d'avoir été provoquée par la même cause

1° - les formes frustes et incomplètes

sont d'une importance capitale pour la compréhension du mécanisme héréditaire de la maladie. Certes les formes complètes sont bien moins rares qu'on ne le pensait (nos 2 observations recueillies en un an en témoignent)

mais les formes frustes paraissent nettement plus fréquentes que les signes de la maladie soient atténués, voire limites et ces cas doivent être recherchés avec soin dans la famille du malade, car ils passent facilement inaperçus, et il ne faut pas, si possible, se contenter de dire de l'entourage que les symptômes ne soient pas au complet, un seul d'entre eux l'hyperélasticité cutanée ou l'hyperlaxité ligamentaire pouvant être présent

Mais il n'est pas toujours facile d'examiner des familles entières, c'est peut-être une des raisons pour laquelle de nombreuses formes héréditaires apparaissent comme sporadiques.

2° - Des associations

aux diverses affections ont été décrites

une sclérose latérale amyotrophique (NICAUD)

une myotonie congénitale (MAC KUSICK)

une ostéite fibrokystique (PERREAU) mais après ablation de

la tumeur parathyroïdienne on a constaté une très nette amé-

lioration de la stabilité des articulations et de la fragilité cutanée

une lipomatose congénitale (TOBIAS)

une arriération mentale (C. LAUNAY, PASCHER, SCHACHTER, WYSS)

une dysostose cranienne (R. DEBRE, SEMELAIGNE : 2 cas)

Malgré l'absence de liens évidents, on est frappé, vu le petit nombre de syndrome d'Ehler-Danlos publiés, par le chiffre global bien trop important de toutes ces affections, du moins par rapport à une population saine

3° - Enfin :

tout un groupe d'affections présente, pour des rai-

sons souvent fort diverses (cliniques et anatomiques) des ressemblances avec le syndrome d'Ehlers-Danlos, les problèmes de l'unicité de ces affections avec la cutis hyperelastica ayant été ou étant soulevées d'autant plus facilement que les maladies peuvent se retrouver chez un même sujet.

- l'identité avec la maladie de Recklinghausen ou du moins les rapports étroits qui l'unissent qu syndrome d'Ehlers-Danlos ont été envisagés déjà par PAILHERET, SEZARY et MOREAU devant l'association de ces deux affections. Plus récemment ORMEA publie une nouvelle observation analogue chez un garçon de 16 ans. Devant des lésions anatomiques particulières : simultanément prolifératives et dégénératives ; il y voit des stades successifs d'un même processus pathologique. Il s'agirait non pas de maladies réunies par hasard, mais du résultat simultané d'une lésion unique lors du développement embryonnaire ecto et mésodermique conduisant aux modifications de la neurofibromatose et de la cutis hyperelastica.

- l'association avec la maladie de Marfan est également connue. L'air de parenté est ici nettement plus accusé ; l'un étant un syndrome ostéo et l'autre cutané-articulaire. MAC KUSICK semble exiger en pratique l'existence d'une ectopie du cristallin pour admettre une maladie de Marfan et pourtant il est difficile de rejeter les observations de Melle LIENHART

de ROEDERER, de JANSEN

- enfin 3 cas

de syndrome d'Ehlers-Danlos associé au pseudo-xanthome élastique et aux stries angioïdes (Syndrome de Groenblad et Strandberg) ont été décrits.

Dans l'observation de COTTINI il existait outre les stries angioïdes et les lésions cutanées caractéristiques, des cicatrices et une hyperlaxité cutanée et articulaire. Le pseudoxanthome élastique n'a pas été transmis ni à la fille ni au fils, qui lui par contre présente un syndrome d'Ehlers-Danlos caractéristique. L'hérédité du pseudo-xanthome élastique est en effet récessive contrairement à celle du syndrome d'Ehlers-Danlos comme nous le verrons plus loin.

PELBOIS et ROLLIER ont également observé un cas d'association typique. Les parents étaient cousins, non atteints de pseudo-xanthome, qui touchait par contre la tante maternelle. La mère présentait un syndrome d'Ehlers-Danlos

- Il nous reste à envisager :

les rapports entre le syndrome d'Ehlers-Danlos et le syndrome du ptérygium coli, dont on connaît les nombreuses variantes cliniques, à l'origine d'autant de dénominations propres, les deux formes essentielles étant le :

syndrome de Turner avec agénésie ovarienne
syndrome de Bonnevie-Ulrich

(syndrome du Ptérygium symétrique)

Les deux affections comportent souvent une certaine hyperélasticité de la peau, et une laxité articulaire mais malgré ROSSI et ANGOT, il est difficile, voire impossible d'admettre que le syndrome d'Ehlers-Danlos soit le premier degré du syndrome du ptérygium. C'est en effet la seule affection bien définie, toutes les autres étant encore actuellement en plein démembrement

DIAGNOSTIC

POSITIF :

Il est uniquement clinique et repose, comme nous l'avons vu sur la triade :

- Hyperélasticité de la peau
- fragilité de la peau et de ses vaisseaux
- hyperlaxité ligamentaire

Quant aux examens complémentaires pratiqués, surtout en vue de déterminer les raisons de la tendance aux saignements, ils se sont avérés jusqu'ici normaux :

numération des plaquettes

temps de coagulation

temps de saignement

Très récemment des études plus fines ont permis à Lisker de mettre en évidence une déficience en facteur P/T/C/ chez une mère et une fille atteintes de syndrome d'Ehlers-Danlos sans qu'elles présentent d'ailleurs un syndrome hémorragique quelconque

DIFFERENTIEL :

1° - la cutis laxa constitue le problème essentiel.

Affection rare, confondue pendant longtemps avec le syndrome d'Ehlers-Danlos, elle s'en distingue pourtant classiquement par les caractères

- de la peau, flasque, pendante, sans aucune élasticité, ne revenant pas à sa position première après étirement
- par l'absence de signes articulaires associés
- enfin il n'y a aucune fragilité cutanée ou vasculaire

Il existerait des formes congénitales, des formes acquises, généralisées, voire localisées.

Histologiquement on noterait une diminution du tissu élastique surtout en dessous des zones atrophiées.

Dans l'observation récente de CARNEY et NOMLAND les tissus du derme apparurent fragmentés, avec perte de l'élastique dans la partie papillaire et des modifications du collagène.

Enfin le tissu élastique était peu colorable ; la flaccidité de la peau chez cette femme âgée, fatiguée, atteinte de prolapsus utérin, était telle qu'il a fallu suspendre les paupières afin de lui conserver la vision, la malade étant incapable d'empêcher la chute des paupières

2° - Arthrochalasis multiplex congenita (HASS et HASS)

Ces auteurs pensent qu'il existe une entité avec mobilité articulaire augmentée, une dyscrasie du mésenchyme pouvant ou non s'accompagner de modifications de la peau.

Dans cette conception, le syndrome d'Ehlers-Danlos ne serait qu'une forme clinique de l'arthrochalasis multiplex congenita.

Il semble plus probable qu'il y ait de nombreuses causes génétiques d'hyperextensibilité articulaire, et bien que le syndrome d'Ehlers-Danlos puisse comporter peu de modifications cutanées, en général il en présente.

HISTOLOGIE

Il est étonnant de constater la diversité des descriptions histologiques dans un syndrome aussi bien déterminé cliniquement que celui d'Ehlers-Danlos.

Ce sont ces divergences d'opinion et la certitude diagnostique apportée par la clinique, qui nous ont fait reculer devant des biopsies cutanées chez nos malades, d'autant que celles-ci auraient été difficilement acceptées par les parents.

En effet l'étude histologique complète doit comporter un morceau de "peau saine". Une région d'atrophie cutanée et une pseudotumeur molluscoïde.

C'est à PAUTRIER en 1906 que l'on doit le premier examen histologique complet, et c'est à des observations des auteurs français que nous nous sommes adressés pour dresser le schéma histologique de l'affection qui est loin d'être accepté par tout le monde.

1° - En peau saine

- L'épiderme est en général aminci (BOCHER), mais une hypercanthose est notée par PAUTRIER et SCHULMANN. Parfois les papilles sont normales (LE COULANT, GOASGUEN). La couche cornée serait elle aussi amincie. Mais une hyperkératose existait chez les malades de ROCHER, LE COULANT, LEVY-COBLENTZ et SCHULMANN

- le derme : en général les auteurs français et la plupart des auteurs étrangers (SMITH, et TOBIAS, SKEER, KAPLAN, WALZER, STORDK) trouvent une hypertrophie du réseau élastique.

Les fibres élastiques seraient épaissies, flexueuses, désordonnées (WALLACH). Certaines seraient granuleuses, grosses et courtes pour Bolgert, elles sont simplement courtes et peu colorables pour

CARNEY et NOWLAND. Très épaisses, augmentées quantitativement au point de former de véritables élastomes (de L'ANNE) elles seraient normales pour WILLIAMS et PAUTRIER ; peu augmentées en nombre pour BOLGERT, hypoplastiques pour ROSSI et ANGST? BROWN et STOCK.

Que peut-on en déduire, sinon la prédominance des partisans des fibres élastiques augmentées ?

Et pourtant même le microscope électronique (PASCHER, KANOF, CIPOLLARO, JANSEN) ne montre aucune hyperplasie de l'élastique mais une diminution du collagène fragmenté.

Du point de vue vasculaire, dilatation, endothélite oblitérante parfois

- Quant à l'hypoderme, le collagène ne s'y organise pas en travées, surtout la panicle adipeux est pratiquement inexistant

Au total : atrophie épidermique

hypertrophie élastique du derme

2° - Atrophie cutanée

Dans cette zone particulièrement étudiée par SEZARY, l'épiderme est tantôt normal, tantôt aminci

Le derme est profond est très altéré, faisceaux collagènes peu abondants, fibres fragmentées. Le système élastique est très hypertrophié, désordonné

L'hypoderme est atrophié

3° - Les pseudotumeurs molluscoïdes

- l'épiderme tantôt atrophique, tantôt hyperkératosique, s'apparente à celui de la peau saine

- le derme est également comparable à celui de la peau du malade en général, sauf en ce qui concerne

les lésions vasculaires : on note en effet, de nombreux néocapillaires de type embryonnaire

En conclusion, et ceci est valable, pratiquement pour toute la peau :

- l'épiderme est tantôt atrophie, tantôt hypercanthosique

- le derme présente :

 - une hyperplasie du tissu élastique

 - une trame collagène fragmentée

 - des lésions vasculaires surtout dans les tumeurs

 - pseudo molluscoïdes

- l'hypoderme est peu touché

- le panicule adipeux est médiocre.

PATHOGENIE

Un examen superficiel des manifestations cliniques du syndrome d'Ehlers-Danlos pourrait suggérer une anomalie du tissu élastique du fait de la grande abondance des fibres élastiques dans la peau et les capsules articulaires. Mais les études histologiques modernes n'étaient pas de façon solide cette théorie

BROWN et STOCK, JANSEN pensent que le défaut résiderait dans des fibres collagènes, qui, défectueuses, permettraient l'extension anormales de la peau, de la capsule et des ligaments

Jansen en particulier a étudié la structure du réseau collagène cutané chez l'homme normal, et chez le sujet atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos, à l'aide de techniques spéciales

Dans l'un comme dans l'autre cas, les fibres et faisceaux collagènes ne possèdent pas de véritable élasticité contrastant ainsi avec les fibres élastiques

Au microscope électronique, l'aspect et la taille des fibres collagènes et élastiques isolées sont identiques chez l'homme malade et sain.

Les symptômes du syndrome d'Ehlers-Danlos peuvent être aisément expliqués si on admet l'existence d'une anomalie de structure particulière du réseau collagène dans le derme, l'hypoderme ; la paroi vasculaire, les ligaments et capsules articulaires : les fibrilles collagènes sont insuffisamment fasciculées en fibres, celles-ci à leur tour sont insuffisamment groupées en faisceaux collagènes. Tel est en effet le résultat des travaux de JANSEN.

Ainsi, dysplasie des tissus dérivant du mésoderme pour DAMMERMAN et LEGER, le syndrome d'Ehlers-Danlos se présente pour MAC KUSICK comme une affection héréditaire, collagénose distincte

tant du point de vue morpho-clinique, génétique que biochimique.

Les changements de la peau des pieds, des mains et des coudes chez les malades âgés cadrent bien avec la théorie du défaut primitif siégeant dans les fibres collagènes : le tissu élastique normal pourrait perdre progressivement ses qualités sous l'influence des efforts excessifs qui lui sont demandés ; et d'hyperélastica, la peau deviendrait "laxe"

Récemment, BANGA et BALO en découvrant un enzyme élastolytique dans le pancréas, et en montrant l'existence d'un inhibiteur de cette "élastase" dans le sérum normal, permettent d'entrevoir des possibilités biochimiques nouvelles.

HALL et SAXL trouvent dans deux cas de syndrome d'Ehlers-Danlos des taux de l'inhibiteur de l'élastase 50 à 100 fois plus élevés que dans le sérum normal.

Il est bien évident que ces recherches sont à leur début et d'ici devront être confirmées, mais elles ouvrent néanmoins des perspectives nouvelles.

HEREDITE

Avant d'envisager les problèmes fort complexes de l'hérédité du syndrome d'Ehlers-Danlos, il faut remarquer quelques particularités de sa répartition géographique et raciale : aucun cas dans les races noires, un seul aux Indes et au Japon, enfin tous les auteurs s'accordent sur la prédominance masculine du syndrome.

Le caractère familial de la maladie a frappé d'emblée les auteurs les plus anciens qu'il s'agisse de KOPP ou de TCHERNOGOBOW

Ce caractère devient encore plus évident avec les travaux français, plus tardifs, certes, mais qui montrent le rôle fondamental joué dans la transmissibilité par les formes frustes et incomplètes. Nous ne ferons que citer quelques exemples :

MARGAROT observe une forme fruste chez le père dont les deux enfants présentent le syndrome complet

NETENIER voit également le père et ses deux enfants atteints d'une forme complète

GOASGUEN dans sa thèse, décrit un syndrome complet touchant petite-fille et grand-mère

VISSIAN ET ROVINSKI publient quatre cas dans la même famille. Des observations analogues ont lieu à l'étranger

HUSEBYE note huit cas dans la même famille mais c'est JOHNSON et FALLS qui publient l'arbre généalogique le plus important paru jusqu'ici.

Il faut également souligner l'importance des travaux de

Mademoiselle LIENHART

de LANNE

JANSEN

MAC KUSICK

Ainsi si malgré la troublante observation de JACOBS, personne ne discute actuellement le caractère congénital et héréditaire de la maladie d'Ehlers-Danlos, le mode de transmission de cette tare n'est pas encore déterminé aujourd'hui de façon certaine.

En général le caractère dominant de la tare est admis.

1°) - Cependant un certain nombre d'auteurs ont publié des cas familiaux, dont la transmission ne se faisait nullement sur le mode dominant régulier.

a) - GILBERT, STUART et GOLDSMITH pensent que des sujets non atteints peuvent transmettre le syndrome à leur descendance. Peut-on en déduire un manque de pénétration du gène, donc une dominance incomplète ? S'agirait-il plutôt de formes frustes passées inaperçues ?

b) - De même STUART, MILLER et JOULIA ont publié des arbres généalogiques qui témoigneraient d'une dominance irrégulière, un ascendant d'apparence normale transmettant la maladie. Mais ces sujets auraient pu être atteints d'une forme incomplète ou peu marquée ayant échappé à l'examineur ?

Y aurait-il une inégalité d'expression, une forme fruste donnant un syndrome complet et inversement ?

c) - RONCHESE, STRANDBERG, et NOVARRA (cités par JANSSEN) décrivent des familles dont l'arbre généalogique plaide en faveur d'une hérédité récessive, la maladie n'apparaissant qu'en cas de consanguinité. Mais pour la plupart, celle-ci ne joue qu'un rôle favorisant (WEBER et AITKIN)

d) - Mademoiselle LIENHART a soulevé également l'hypothèse d'une action cumulative de deux ou plusieurs gènes.

Au total le syndrome d'Ehlers-Danlos apparaissait comme une maladie congénitale due peut-être à des gènes multiples à effet cumulatif ?

2°) - L'ère des travaux récents

débuta avec JOHNSON et FALLS, JEUNE JANSEN, MAC KUSICK.

- JOHNSON et FALLS

publient le plus grand arbre généalogique ils retrouvent jusqu'à 6 générations touchées par la maladie .

- Là où l'un des ascendants est atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos, il y a

26 descendants tarés

36 descendants sains

ce qui est statistiquement comparable

- Lors d'un mariage consanguin également cité par JOHNSON et FALLS on est frappé par de nombreux avortements qui peuvent plaiser en faveur d'un facteur lethal. Mais il n'y a pas de signes nets pour dire que les enfants issus de cette union sont homozygotes

- Dans leur étude on est frappé par la prédominance des cas masculins mais ceci provient du fait qu'ils ont simplement examiné beaucoup plus de sujets masculins que féminins, qu'ils soient sains ou malades.

Ils concluent à l'existence d'un trait dominant

- JANSEN

reprend les autres études génétiques publiées et trouve dans la descendance :

97 sujets atteints

85 sujets indemmes

Ici aussi prédominance masculine que l'on retrouve parmi les cas sporadiques : ceux-ci seraient-ils héréditaires si l'on avait poussé les investigations ?

Ces formes sporadiques avaient déjà suscité un effort d'interprétation de la part de

- JOHNSON et FALLS

s'agirait-il d'une forme récessive transmise par les deux parents, d'où l'importance de la consanguinité ?

Existe-t-il un gène lié au sexe transmis par les femmes ?

Est-on en présence d'une mutation chez l'un des parents, d'où l'intérêt de suivre la descendance des malades.

Nos deux observations font partie de ces formes sporadiques;

- MAC KUSICK

est surtout frappé par la pénétrance nettement inférieure du syndrome par rapport à la maladie de Marfan, mais n'est-ce pas dû à la méconnaissance des formes mineures de la cutis hyperelastica, tandis que dans la maladie de Marfan, l'ectopie du cristallin ne souffre pas d'équivoque

Dans l'ensemble la dominance incomplète est fréquente et les formes incomplètes peuvent se présenter à l'intérieur d'une même

famille sous différents degrés d'expression. Parfois certains symptômes sont estompés, par exemple l'hyperélasticité cutanée (STUART)

En général l'intensité de l'image clinique oscille entre différents degrés d'expression (Melle LIENHART)

Dans bien des familles atteintes de syndrome d'Ehlers-Danlos un signe manquant chez l'ascendant se retrouve chez un ou plusieurs descendants. La prédisposition génétique pour ce symptôme existait bien chez l'un des parents, mais ne s'extériorisait pas (dominance incomplète)

Au total la maladie d'Ehlers-Danlos reposerait sur la mutation d'un seul gène dominant ou irrégulièrement dominant. On ne peut pas encore déterminer s'il existe également des formes sporadiques et si elles sont différentes des aspects héréditaires. Il faut souligner l'inexplicable prédominance masculine dans les deux cas.

TRAITEMENT

Il n'existe aucun traitement spécifique de la maladie en tant qu'entité

- nous ne connaissons aucun moyen de remédier à l'hyperélasticité cutanée, qui au fond ne constitue qu'une curiosité pour le malade et son entourage
- l'instabilité articulaire pose des problèmes bien plus graves. Certains sont médicaux et peuvent être urgents, d'autres peuvent demander une solution médico-sociale
- il est des sujets chez qui la solidité suffisante des articulations permettra une vie normale et l'exercice de n'importe quel métier
- il en est d'autres qui dès l'âge de la première marche développeront des luxations de la hanche, tantôt réductibles par simple contention externe, tantôt par interventions sanglantes ; ce fut le cas de notre malade B.... Marie-France
- un certain nombre de malades garde une telle tendance aux luxations que seuls les métiers sédentaires peu exposés aux chocs et aux mouvements brusques leur seront autorisés.
- la lenteur de cicatrisation des plaies a préoccupé les chirurgiens depuis fort longtemps. Là aussi nos moyens sont fort limités il faut faire des points serrés, sans quoi les fils coupent et les bords de la plaie se rétractent de nouveau. Les agrafes, une compression élastique ont été préconisés pour soulager les sutures.

Il semble bien qu'avec l'amélioration des techniques, tous ces problèmes se résolvent plus facilement et l'on cite des cas de thora-

coplastie, de greffe de peau sans aucune complication, guérissant dans des délais normaux.

Le problème de ces greffes peut d'ailleurs se poser après excision des cicatrices disgracieuses et des tumeurs molluscoïdes surtout au niveau des genoux. RICKETSON a pratiqué une telle intervention avec succès.

CONCLUSIONS

1° - Le vaste groupe des affections héréditaires du tissu conjonctif actuellement en plein démembrement comprend entre autres le curieux syndrome décrit par

Ehlers en 1899

et Danlos en 1908

dont il nous a été donné d'observer 2 cas.

2° - cette maladie est bien caractérisée cliniquement par sa triade :

hyperélasticité cutanée

hyperlaxité ligamentaire

fragilité de la peau et des vaisseaux

avec comme corollaire une tendance aux ecchymoses, une cicatrisation difficile et des cicatrices bien particulières, tantôt atrophiques, tantôt tumorales pseudo-molluscoïdes

Mais à côté de cet aspect typique il faut insister sur la fréquence des formes frustes et incomplètes dont l'intérêt est capital surtout dans l'étude de la transmissibilité de la maladie.

3° - Car cette affection si nettement définie au point de vue clinique ne semble pas réunir l'unanimité quant à son substratum anatomique, et la notion d'hypertrophie du système élastique n'est plus admise universellement. C'est plutôt sur des fibres collagènes que siégerait le défaut primitif.

4° - Tout un ensemble d'affections

tantôt fort dissemblables

tantôt ayant un certain air de parenté, peuvent s'asso-

cier au syndrome d'Ehlers-Danlos, qu'il s'agisse
de la neurofibromatose
de la maladie de Marfan
de la maladie de Groenblad-Standberg

Elles évoquent toutes une affection héréditaire, car si
l'étiologie de la cutis hyperelastica est inconnue, si sa
pathogénie est au collagène

5° - Son caractère

congénital, familial et héréditaire est bien
établi. Il s'agit probablement d'une dominance incomplète
mais on ne peut exclure l'existence de formes sporadiques
dont l'explication n'est pas toujours satisfaisante.

6° - Quant aux possibilités thérapeutiques

elles ne s'adressent
qu'aux conséquences de la maladie dont nous sommes incapables
de corriger les signes

Mais les recherches biochimiques récentes ouvrent des
perspectives nouvelles et comme la rareté de la maladie n'est
qu'apparente il est possible que l'enzymologie permettra
des progrès rapides de nos connaissances dans le domaine
de la pathogénie, voire du traitement de la maladie d'Ehlers-
Danlos.

Vu, le Doyen

BINET

Vu, le Président de Thèse

MARIE

Vu, le Recteur

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BANGA I. et BALO Elastine et Elastase
Nature 171 44 1953
- 2 - BAZEX, DUPRE et PARANT : Prurigo de Hyde avec surcharge
lipoïdique et maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. Soc. Franç. Dermat. 11-12-1957
n°5 764
- 3 - BENVENUTO et BUFFONI L : les formes incomplètes du
syndrome d'Ehlers-Danlos
Minerva Ped. 16-12-1956 50 pp 1603
- 4 - BOILEAU P.A. et DIONNEL : Le syndrome d'Ehlers-Danlos et
grossesse
Union Médicale Canada 1959 88 N° 3 pp 285
- 5 - BROBERGER O., ERRIKSON G., et WEDIN I. : Contribution à la
connaissance du syndrome d'Ehlers-Danlos
Acta Derm. Vénéreol. 1959 39 n°3 p 196
- 6 - BURROWS : syndrome d'Ehlers-Danlos
Brit. J. Dermato. 50 p 648 1938
- 7 - de CARDENAS M., et OLASO A. : syndrome d'Ehlers-Danlos
Rev. Clin. Espan. 1959 74 n° 2 p 112
- 8 - CARNEY et NOMLAND : Cutis laxa acquise
Arch. dermat. Syph. (Chicago) 56 1947 p 794
- 9 - CASHMAN M.E. : Cutis laxa
Proc. Roy. Soc. Med. 9-1957 50 n°9 p 719
- 10 6 CATHALA J. : Cutis laxa et syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. de Méd. des Enf. 40 107 1937
- 11 - CIPOLLARO : Présentation d'un cas de syndrome d'Ehlers-
Danlos âgé de 10 ans

12 - COE, SILVERS : Syndrome d'Ehlers-Danlos

Amer. J. Diseases Child. 59 1940 p 1929

13 - COHN P. : Présentation d'un malade avec cutis laxa

Verh. Dtsch. Derm. Gesellschaft 9 1907 p 415

14 - COTTINI G.B. : Association des syndrome de Groendblad-Strandberg
et d'Ehlers-Danlos dans le même sujet

Acta Dermat. Venerol. 29 544 1949

15 - DAMMERMAN H.J. et MULLER W. : Le symptôme d'Ehlers-Danlos

Chirur. déc. 1955 26 n° 12 p 542

16 - DANLOS M. : Un cas de cutis laxa avec tumeur par contusion chronique
des coudes et des genoux

Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 19 1908 p 70

17 - DEBRE R., MARIE J., SERINGE Ph. : Cutis laxa avec dystrophies
osseuses

Sem. Hop. 1937 p 1038

18 - DEBRE R., SEMELAIGNE : propos de la maladie d'Ehlers-DANLOS
chez le nourrisson

Bull et Mem. de la Soc. Méd. des Hop. Paris

57 849 1938

19 - DORSCH : Présentation d'un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos chez
un jumeau

Kindergesetzth Praxis 21 1953 p 49

20 - DREYFUS G. WEILL, MARTINEAU, MATHIVAT : Un cas de syndrome
d'Ehlers-Danlos

Bull et Mém. de la Soc Méd. des Hop. Paris

52 1463 1936

21 - EHLERS : Cutis laxa, tendance hémorragique dans la peau, laxité
articulaire

Derm. Wochenschrift. 8 1899 p 173

- 22 - ERMERT W. : Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Deutsch. Med. Wschr. 29-7-1960 85 n° 31
p 1386
- 23 - FREEMAN : A propos d'un cas de maladie d'Ehlers-Danlos
Amer. J. Diseases. Child. 79 1950 p 1 049
- 24 - FREUND J. : La phénogénie du syndrome d'Ehlers-Danlos
Apropos de l'importance d'un point d'organisation
central dans la gènèse des dysplasies mésenchymateu-
ses
Zschr. Kinderh. 1956 77 n° 6 p 611
- 25 - GILBERT, VILLRET, BOSVIEL : Sur un cas d'hyperélasticité congé-
nitale des ligaments articulaire et de la peau
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hop. Paris 49
303 1925
- 26 - GOASGUEN M. : Du syndrome d'Ehlers-Danlos
Thèse Bordeaux 16-7-1954 n° 118
- 27 - GOLDSMITH W.N. : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Proc. Roy. Soc. Méd. 32 1 027 1939
- 28 - GORDON : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Proc. Roy. Soc. Med. 35 1942 pp 263
- 29 - HALL D.A., KEECK M.K., SAXL M., TUNBRIDGE R.E. et WOOD : Colla-
gène et élastine dans le tissu conjonctif
J. Geront. 10 1955 p 388
- 30 - HALLOPEAU, MCE de LEPINAY : Sur un cas de xanthome tubéreux
et de tumeurs juvéniles offrant les caractères d'un
xanthome diabétique
Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph. 17 283 1906
- 31 - HUSEBEYE K.O. et GETZ; : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. Of Dermat. Dec1958 78 N° 6 p 732

32 - JACOBS P.H. : syndrome d'Ehlers-Danlos

Arch; of Dermat. Oct. 1957 76 n° 4 p 460

33 - JAKUBOWSKI : Contribution à l'étude de la maladie d'Ehlers-Danlos

Thèse Paris, Doctorat Université 1937

34 - JANSEN L.M. : La structure du tissu conjonctif, une explication
des symptômes du syndrome d'Ehlers-Danlos

Dermatologica Février 1955 110 n° 2 p 108

35 JANSEN L.H. : Le mode de transmission de la maladie d'Ehlers-Danlos

J. Genet. Hum. Déc. 1955 4 n° 4 20-218 (Bibliogr.)

36 - JEUNE, ROUX J., et MARTIN J. : A propos du syndrome d'Ehlers-

Danlos. Formes frustes, caractères héréditaires

Arch. fr. Péd. 1946 III N° 6 pp 547-551

37 - JOHNSON S. et FALLS H. : Etude génétique et clinique du syndrome
d'Ehlers-Danlos

Arch. Derm. Syph. Juil. 1949 60 n°1 pp 82-105

38 - JOULIA P. et TEXIER L. : Syndrome d'Ehlers-Danlos

Ann. Dermat. Syph. Mai-juin 1950 16 n° 3 p 284-287

39 - KANOF : Présentation d'un cas de maladie d'Ehlers-Danlos ; ré-
flexions sur le mécanisme étiologique possible.

A.M.A. J. Disens. Child. 83 197 1952

40 - KATZ W., et STEINER K. : Syndrime d'Ehlers-Danlos avec forma-
tion osseuse atypique

Radiology sept. 1955 65 n° 3 pp 352-360 (13 fig.)

Bibliogr.

41 - KING-LEWIS F.L. et POLUNIN L.V. : Deux cas de syndrome d'Ehlers
Danlos (constitution congénitale anormale de la peau)

Arch. Dis. Child. 1947 22 n° LLL p 170-171 Biblio-

Proc. Roy. Soc. Med. Janv. 1946 39 n° 3 135

- 42 - KOFMAN I. : Le syndrome d'Ehlers-Danlos en pédiatrie
Prensa méd. argent. 2-9-1955 42 n° 35 pp 2709-2712
- 43 - KOPP : Présentation d'un cas de cutis laxa
Mun. Méd. W derschrifft 35 259 1888
- 44 - KORTING G.W. et GOTTRON E.; Cutis laxa
Arch. für Derm. 1951 193 n° 1 pp 14-34, 16 fig.
(Bibliogr.)
- 45 - LANIER et MARTIN : Un cas de maladie d'Ehlers-Danlos
Marseille Méd. Janvier 1949 86 n° 1 p 47
- 46 - LANGE R. (de) : Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Acta clin. belg. mai-juin 1952, 7, n° 3 304-318, 4 Fig
- 47 - LEPLATOWKER M.S. : Hyperélasticité de la peau, le syndrome d'Ehlers-Danlos
Am. J. Roentgenol. Aout 1960 84 n° 2 pp 232-234
2 fig. (Bibliogr.)
- 48 - Launay C. : Syndrome d'Ehlers-Danlos chez un garçon de 11 ans, associé à une arriération mentale
B.W. Soc. Méd. Hop. Paris n° 41-44 6-1-1941 p709-711
- 49 - LE COULANT P. : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Gaz. Hebdom. Soc. Méd. Bordeaux 29 1934
- 50 - LEGER W. : L'aspect clinique de la mésenchymose (Syndrome d'Ehlers-Danlos)
Zchr. Orthop. 1954 85 n° 1 p 35-47 7 fig. (Bibliogr. résumé français)
- 51 - LEIDER M. : La forme fruste du syndrome d'Ehlers-Danlos. Relation d'un cas avec remarque sur la particularité de la musculature telle qu'on la note dans la poignée de mains
Urol. Cutan. Rev. Av. 1949 53 n° 4 222-223 1 fig.
(Bibliogr.)

- 52 - LEWIS E. : Laxité de la peau
Proc. Roy. Med. dec. 1948 41 n° 12
pp 864-865
- 53 - LEWITUS Z. : Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. of Derm. Fév. 1956 73 n° 2 158-161 (biblio.)
- 54 - LIENHART O.M.G.F. : La maladie d'Ehlers-Danlos
Thèse Nancy 1944-1945 n° 130
- 55 - LISKER R. et NOGUERON A, Sanchez-MEDAL L. : Déficience d'un facteur
thromboplastique plasmatique dans le syndrome d'Ehlers-
Danlos
Ann. of Int. Méd. Août 1960 53 n° 2 388-395
- 6 fig. (bibliogr.)
- 56 - MURF RLANE I.L. : Un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos à caractéristi-
ques peu fréquentes.
J. Bone Joint Surg. Août 1959 41-B n° 3
pp 541-545
- 57 - MARGAROT : Syndrome de Danlos existant chez trois membres d'une
même famille
Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph. 40 277 1933
- 58 - MAURI P. et MEUNIER J. : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. Soc. fr. Derm. Mars-Avril 1948 n° 2
p 149-150
- 59 - van NEEKLEREN J.A. : De dilatabilitate extraordinaria cutis
Chap 32 Observationes Medico Chirurgicae
Amsterdam 16 1682
- 60 - METENIER : A propos d'un cas familial de maladie d'Ehlers-Danlos
Thèse Alger 1939 Doctorat Etat n° 55
- 61 - MIESCHEZ, STOCK : Dermatologica Basel 102 (1951) p 381

- 62 - Mc KUSICK V. : Les affections héréditaires du tissu conjonctif
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
J. Chron. Dis. Janv. 1956 3 n° 12 - 24
5 fig. (importante bibliogr.)
- 63 - Mc KUSICK V.A. : Heritable disorders of connective tissue
St Louis 1960
- 64 - MORRIS : Présentation de malades
British J; of Dermatology 12 p 209 1900
- 65 - MURRAY J., ELIOT et TYARD M.E. : Un cas de maladie d'Ehlers-Danlos
Brit. Med. J. 15 Juin 1940 n° 4145 974 (bibliogr.)
- 66 - NICOD M. : Un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos
ANN. Paed. Dec 1946 67 n° 6 358-360 (bibliogr.)
- 67 - NICLOD P., LAFITTE A et BUHOT S. : Syndrome d'Ehlers-Danlos fruste
associé à une atrophie musculaire diffuse à prédominance
distale simulant le type Iran-Duchenne
B.M. Soc. Méd. Hop. Paris 1944 n° 8 9 10
pp 98-101
- 68 - ORTEGA F. et DEPAOLI M. : Rapport entre la maladie de Recklinghausen
et le syndrome d'Ehlers-Danlos
Dermatologica Mars 1954 108 n° 3 pp 165-186
7 fig. (bibliogr.) Résumé français
- 69 - OSSIPOVSKI B. : Dystrophies élastiques systématisées de la peau
E.M.C. Traité DERMATOLOGIE 12 660 A10 6-1960
- 70 - PAILHERET : Maladie de Recklinghausen héréditaire, syndrome d'Ehlers
Danlos, syphilis acquise
Arch. Dermat. Syph. Chicago 67 1953 P 214

- 72 - PAUTRIER : Note histologique sur le cas de cutis laxa avec pseudo tumeur aux genoux et aux coudes, présenté par Mr Danlos
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 19 72-74 1908
- 73 - PELBOIS F., ROLLIER F. : Association d'un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos et d'un syndrome de Gorenblad-Strandberg
Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph. 59 141 1952
- 74 - PEROSIO A.M. et PECORINI V. : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Prensa Med. Argent. 7-3-1958 45 n° 10 1044
1048 (bibliogr;)
- 75 - PITTINOS : Syndrome d'Ehlers-Danlos avec perturbations du métabolisme de la créatine
J. Pediatrics 19 1941 p85
- 76 - RAYBAUD A., GUIFONI P. : Hyperlaxité ligamentaire et cutanée, troubles du métabolisme calcique, maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris 54 738 1938
- 77 - REY : Syndrome d'Ehlers-DANLOS
Thèse Bordeaux 1946 n° 39
- 78 - RICKETSON G. : Le comportement des greffes de peau et des plaies (pour donner de la peau) chez un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos
Plast. Reconstr. Surg. Juil. 1957 20 n° 1
32-37 (bibliogr.)
- 79 - ROCHER H.L., PETGES G. et LE COULARD : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Pédiatrie pratique 15-3-1935
- 80 Roederer : Syndrome d'Ehlers-Danlos atypique, coïncident avec une dolichosténomélie
Arch. Fr. Pédiatrie 8 192 1951

81 - RONCHESE : Dermatorrhesis

Am. J. Diseases. Child. 51 1403 1936

82 - RONCHESE : Syndrome d'Ehlers-Danlos, données nouvelles sur un cas rapporté 12 ans auparavant

Rhode Island M.J. 32 80 1949

83 - ROSSM., et DOOEIEF A.S. : La chirurgie thoracique dans le cas d'hyperélasticité de la peau (Syndrome d'Ehlers-Danlos)

New-york State J. Med. 1-7-1957 57 n°13

2256-2259 4fig (Bibliogr.)

84 - ROSSI, ANGST : Syndrome d'Ehlers-Danlos

Helv. Pediatr. Acta 6 1951 245

85 - SCHULMANN E., LEVY-COBLENTZ L. : Cutis laxa et syndrome de Danlos

Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph. 7-7-1932 p 150

86 - SEKULOWA J. : Le syndrome d'Ehlers-Danlos à la lumière des recherches contemporaines

Polski Tygod. Lek. 25-5-1959 14 n° 21

963-966 (bibliogr.)

87 - SEZARY A., IZERAD E., MIGET A., DEPARIS : Syndrome d'Ehlers-Danlos

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 6-7-1933

88 - SEZARY A., HOROWITZ : Syndrome d'Ehlers-Danlos

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. Déc. 1935 p 1744

89 6 SMITH : Dermatorrhéxis

J. Pédiatr. 14 1939 p 632

90 - STUART A.M. : 3cas présentant le syndrome d'Ehlers-Danlos

Proc. Roy. Soc. Med. 30 984 1937

91 - SUMMER G.K. : Le syndrome d'Ehlers-Danlos

Am. J. Diseases. Child. Mai 1956 91 n° 5

419 - 428 9 fig (Bibliogr.)

- 92 - SULLIVAN J.D. : Syndrome d'Ehlers-Danlos : relation d'un cas avec
une paralysie transitoire de la corde vocale
Arch. Neurol. Psych. Fév. 1942 47 N° 2
316 - 318
- 93 - THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J., THINE B., et MOULIN G. : Maladie
d'Ehlers-Danlos avec manifestations osseuses
Bull. Soc. Fr. Derm. Juin-Juil. 1957 n° 3
p 304
- 94 - THOMAS C., CORDIER J. et ALGAN D. : Les latérations oculaires de
la maladie d'Ehlers-Danlos
Arch. Opht. 14 691 1954
- 95 - TOBIAS : Ehlers-Danlos syndrome associé à lipomatose congénitale
Arch. Derm. Syph. 30 540 1934
- 96 - TOURAINE et PICHON : Exostoses multiples familiales et hyperélas-
ticité cutanée
Bull. Derm. Syph. Janv-Fév. 1948 n° 1 7-8
- 97 - Touraine A., HARLEZ G. : Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. Derm. Syph. Janv-Fév 1948 n° 1 7
- 98 - TOURAINE A. : Angiome trigemmé. Syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. Soc. Derm. Syph. Janv 1939 49 n° 1
19-20
- 99 - TOURAINE et VISSIAN : Elasticité cutanée et dysplasies mésoder-
miques 4ème note : élasticité cutanée et fibromes de l'utérus
Ann. Derm. Syph. Nov 1946 n° LL 687-688
- 100 - TOURAINE et VISSIAN : Elasticité cutanée et dysplasies mésoder-
miques 5ème note : laxité cutanée et ligamentaire et défi-
cience des tissus de soutien
Ann. Derm. Syph. Déc 1946 N° 12 839-841

- 101 - TOURAINE et VISSIAN : Elasticité cutanée et affections dermatologiques
Ann. Derm. Syph. Fév. 1947 n° 2 19-20
- 102 - TURNER E. : Syndrome d'Ehlers-Danlos chez un enfant de 6 ans.
Méd. J. Australia 30-761949 36 n°5 165-166
2 fig. (Bibliogr.)
- 103 - USHER : Présentation d'un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. dermat. Syph. Chicago 41 1940 399
- 104 - VISSIAN L. et ROVINSKI J. : Syndrome d'Ehlers-Danlos chez 4 membres d'une même famille
Bull. Soc. Fr. Derm. Janv-Fév 1955 62 n° 1
62-63
- 105 - WALLACH E.A. et BUREHART E.F. : Syndrome d'Ehlers-Danlos associé à la tétralogie de Fallot
Arch. Derm. Mai 1950 61 n° 5 750-752
- 106 - WALZER : Présentation d'un cas de maladie d'Ehlers-Danlos
Arch. Derm. Syph. Chicago 41 1940 1189
- 107 - WEBER : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Brit.J. Dermat. 48 609 1936
- 108 - WEBER et AITKEN : Nature des nodules sous-cutanés dans quelques cas de syndrome d'Ehlers-Danlos
Lancet 1938/ 1 198
- 109 - WEISS : Syndrome de Danlos
Amer. Acad. of Derm. Syph. St Louis 15-11-1938
- 110 - WYSS (Melle M.) et GAUTIER A. : Syndrome d'Ehlers-Danlos
Rev. Méd. Suisse Rom. Sept 1957 77 n° 9
735

